

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE
PATENTIERBARKEIT**

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet

REC'D 16 MAR 2005
TMO PCT

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts S 2838	WEITERES VORGEHEN	siehe Formblatt PCT/IPEA/416
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/13622	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) 03.12.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 04.12.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C08B31/02, C08B33/02, C08B35/02, A61K47/48		
Anmelder SUPRAMOL PARENTERAL COLLOIDS GMBH et al.		

<ol style="list-style-type: none"> 1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird. 2. Dieser BERICHT umfasst insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts. 3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen <ol style="list-style-type: none"> a. <input checked="" type="checkbox"/> (<i>an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt</i>) insgesamt 6 Blätter; dabei handelt es sich um <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften). <input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der Internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht. b. <input type="checkbox"/> (<i>nur an das Internationale Büro gesandt</i>)> insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in computerlesbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).
<ol style="list-style-type: none"> 4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten: <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Bescheids <input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität <input type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit <input type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung <input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung <input type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen <input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung <input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur Internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 15.05.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 15.03.2005
Name und Postanschrift der mit der Internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Bardili, W Tel. +49 89 2399-2132



INTERNATIONALER VORLAUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/13622

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der Sprache beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.
 - Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:
 - internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
 - Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
 - internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)
 2. Hinsichtlich der Bestandteile* der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt*):

Beschreibung, Seiten

- 1, 2, 4-17 in der ursprünglich eingereichten Fassung
3 eingegangen am 24.09.2004 mit Schreiben vom 17.09.2004

Ansprüche, Nr.

- 1-34 eingegangen am 24.09.2004 mit Schreiben vom 17.09.2004

Zeichnungen, Figuren

- 1-4 in der ursprünglich eingereichten Fassung

- einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

 - Beschreibung: Seite
 - Ansprüche: Nr.
 - Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

4. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigefügten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).

 - Beschreibung: Seite
 - Ansprüche: Nr. 34
 - Zeichnungen: Blatt/Abb.
 - Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
 - etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/13622

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
- | | |
|--------------------------------|----------------------|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche 1-33 |
| | Nein: Ansprüche 34 |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche |
| | Nein: Ansprüche 1-33 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-34 |
| | Nein: Ansprüche: |

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

Zu Punkt I
Grundlage des Bescheides

Die in den neugefaßten Anspruch 34 aufgenommen Merkmale bezüglich des Wirkstoffes lassen sich nicht aus den von der Anmelderin angegebenen Passagen der Beschreibung herleiten. So sind die Angaben auf Seite 2, Absatz 2 und 3 der Beschreibung schon deswegen nicht relevant, weil sie sich auf den Stand der Technik beziehen. Die ferner genannte Passage auf Seite 4, Zeilen 12-19 der Beschreibung bezieht sich vor allem auf die Aldonsäureester und deren Eigenschaften. Bezuglich der Wirkstoffe wird lediglich unmöglichverständlich ausgesagt, daß diese Phosphatgruppen tragen können. Die Änderungen des Anspruches 34 finden offensichtlich auch hier keine ausreichende Grundlage.

Der Prüfung wir daher Anspruch 34 in unveränderter Fassung zu Grunde gelegt.

Punkt V

Begründete Feststellung hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Neuheit:

Die Offenlegungsschriften D1/ DE-A-196 28 705 sowie D2/ DE-A-101 12 825 beschreiben Protein-Kohlehydratkongjugate, die durch direkte Kopplung der selektiv am reduzierenden Ende oxidierten Kohlenhydrate mit Aminogruppen von Proteinen erhalten wurden. Die Reaktion zwischen Kohlehydrat und Protein erfolgt direkt (s. D1) oder nach Aktivierung mit EDC (s. D2, Bsp. 2). Die Kongjugate des Anspruches 34 scheinen die gleiche Zusammensetzung und Struktur wie die bekannten Kongjugate zu haben und sind daher nicht mehr als neu anzusehen.

Erfinderische Tätigkeit:

Als nächstliegender Stand der Technik wird die D2 angesehen. Die Aufgabe der Erfindung

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
BERICHT ZUR PATENTIERBARKEIT
(BEIBLATT)**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/13622

bestand demgegenüber darin, ein alternatives Herstellungsverfahren für die aus D2 bekannten Konjugate zu finden. Gelöst wird diese Aufgabe dadurch, dass an Stelle des in D2 verwendeten Aktivierungsmittels EDC ein alternatives Aktivierungsmittel, bevorzugt N-Hydroxysuccinimid, eingesetzt wird und ein entsprechender Aldonsäureester als Zwischenprodukt erhalten wird.

Die Offenlegungsschrift D3/ DE-A-30 29 307 lehrt, dass N-Hydroxysuccinimid eine Alternative zu EDC bei der Herstellung von Konjugaten aus Proteinen und Kohlenhydraten sein kann (s. Seite 16, letzter Absatz). Die Patentdokumente D4/ US-A-4 125 492 sowie D5/ EP-A-0 418 523 beschreiben die Herstellung von N-Hydroxysuccinimid-aktivierten Aldonsäuren im einzelnen sowie deren Nutzung zur Konjugation an Proteine (D4: Spalte 9, Zeile 26-33; D5: Seite 7). Erfinderische Tätigkeit kann daher weder für das Herstellungsverfahren gemäß Anspruch 20 bzw. 29 noch die Aldonsäureester-Zwischenprodukte sowie diese enthaltende Zusammensetzungen anerkannt werden.

intermolekulare Vernetzungsreaktionen vermieden werden. Darüber hinaus sollten auch Wirkstoffe verknüpft werden können, die Phosphatgruppen aufweisen.

Des weiteren war es mithin Aufgabe der vorliegenden Erfindung Verbindungen anzugeben, die eine möglichst selektive Kopplung an den Wirkstoff erlauben. So sollte insbesondere eine gezielte Stöchiometrie des Konjugats eingestellt werden können, wobei speziell die Herstellung von 1:1 Konjugate durch den Einsatz dieser Verbindungen ermöglicht werden sollte.

Schließlich lag der Erfindung die Aufgabe zugrunde ein möglichst einfaches und kostengünstiges Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen und Kopplungsprodukte von Polysacchariden oder Polysaccharid-Derivaten mit Wirkstoffen zur Verfügung zu stellen.

Gelöst werden diese Aufgaben sowie weitere, die zwar nicht wörtlich genannt werden, sich aber aus den hierin diskutierten Zusammenhängen wie selbstverständlich ableiten lassen oder sich aus diesen zwangsläufig ergeben, mit den in Anspruch 1 beschriebenen Aldonsäure-Ester. Zweckmäßige Abwandlungen dieser erfindungsgemäßen Aldonsäure-Ester sowie haltbare und in Verfahren zur Herstellung von Konjugaten einsetzbare Aldonsäure-Ester werden in den auf Anspruch 1 rückbezogenen Unteransprüchen 2-~~11~~¹⁹ unter Schutz gestellt.

19

Hinsichtlich eines Verfahrens zur Herstellung der Aldonsäure-Ester liefern die Ansprüche ~~18-21~~ eine Lösung der zugrunde liegenden Aufgabe.

20-28

29-34

Die Ansprüche ~~28-32~~ beschreiben Verfahren zur Herstellung Polysaccharid-Wirkstoff-Konjugate und die durch diese Verfahren erhältlichen pharmazeutischen Wirkstoffe.

Durch die Bereitstellung von Aldonsäure-Ester, die von selektiv am reduzierenden Kettenende zu Aldonsäuren oxidierten Polysacchariden oder Polysaccharide-Derivaten abgeleitet sind, gelingt es Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die

Satz neuer Ansprüche

1. Aldonsäure-Ester von selektiv am reduzierenden Kettenende zu Aldonsäuren oxidierten Polysacchariden oder Polysaccharid-Derivaten.
2. Aldonsäure-Ester gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Polysaccharide oder Polysaccharid-Derivate Stärkefraktione oder Stärkefraktions-Derivate sind.
3. Aldonsäure-Ester gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Stärkefraktionen Abbaufraktionen des Amylopektins sind.
4. Aldonsäure-Ester gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Abbaufraktionen des Amylopektins durch Säureabbau und/oder Abbau durch α -Amylase von Wachsmaisstärke gewonnen werden.
5. Aldonsäure-Ester gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Stärkefraktionen ein mittleres Molekulargewicht Mw von 2.000 – 5 0.000 Dalton aufweisen und eine mittlere Verzweigung von 5 – 10 mol% α -1,6-glykosidischen Bindungen.
6. Aldonsäure-Ester gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Stärkefraktionen ein mittleres Molekulargewicht Mw von 2.000 – 5 0.000 Dalton aufweisen und eine mittlere Verzweigung im Bereich von > 10 bis 25 mol% α -1,6-glykosidischen Bindungen.
7. Aldonsäure-Ester gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Stärkefraktions-Derivate Hydroxyethyl-Derivate von Abbaufraktionen der Wachsmaisstärke sind.

8. Aldonsäure-Ester gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das mittlere Molekulargewicht Mw der Hydroxyethylstärke-Fraktionen im Bereich von 2 – 300.000 Dalton liegt und der Substitutionsgrad MS zwischen 0,1 und 0,8 liegt sowie das C2/C6-Verhältnis der Substituenten an den Kohlenstoffatomen C2 und C6 der Anhydroglucosen zwischen 2 und 15 liegt.
9. Aldonsäure-Ester gemäß mindestens einem der Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Alkohol, von dem die Alkoholkomponente des Aldonsäure-Esters abgeleitet ist, ein Molekulargewicht im Bereich von 80 bis 500 g/mol aufweist.
10. Aldonsäure-Ester gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Alkohol, von dem die Alkoholkomponente des Aldonsäure-Esters abgeleitet ist, einen pK_s -Wert im Bereich von 6 bis 12 aufweist.
11. Aldonsäure-Ester gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Alkohol, von dem die Alkoholkomponente des Aldonsäure-Esters abgeleitet ist, des Aldonsäure-Esters eine HO-N-Gruppe oder eine Phenolgruppe umfasst.
12. Aldonsäure-Ester gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Alkohol, von dem die Alkoholkomponente des Aldonsäure-Esters abgeleitet ist, ausgewählt ist aus N-Hydroxy-Succinimid, Sulfo-N-Hydroxysuccinimid, substituierte Phenole und Hydroxy-Benzotriazol.
13. Aldonsäure-Ester gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass der Alkohol, von dem die Alkoholkomponente des Aldonsäure-Esters abgeleitet ist, N-Hydroxy-Succinimid und Sulfo-N-Hydroxysuccinimid ist.
14. Feststoff umfassend mindestens einen Aldonsäure-Ester gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 13.

15. Lösung umfassend mindestens einen Aldonsäure-Ester gemäß einem mindestens der Ansprüche 1 bis 13.
16. Lösung gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Lösung mindestens ein organisches Lösungsmittel umfasst.
17. Lösung gemäß Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Lösung höchstens 0,5 Gew.-% Wasser umfasst.
18. Lösung gemäß mindestens einem der Ansprüche 15 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass die Lösung mindestens ein aprotisches Lösungsmittel umfasst.
19. Lösung gemäß Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel Dimethylsulfoxid (DMSO), N -Methylpyrrolidon, Dimethylacetamid (DMA) und/oder Dimethylformamid (DMF) umfasst.
20. Verfahren zur Herstellung von Aldonsäure-Ester gemäß mindestens einem der Anspruch 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens eine Aldonsäure und/oder ein Aldonsäure-Derivat mit mindestens einer Alkoholkomponenten in aprotischen Lösungsmittel umgesetzt wird.
21. Verfahren gemäß Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass die Alkoholkomponente in 5 bis 50-fachem molaren Überschuss, bezogen auf die Aldonsäure und/oder das Aldonsäure-Derivat, eingesetzt wird.
22. Verfahren gemäß Anspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung unter Verwendung von mindestens einem aktivierenden Reagenz erfolgt.
23. Verfahren gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass das aktivierende Reagenz mindestens ein Carbodiimid umfasst.

24. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, dass das aktivierende Reagenz in 1- bis 3-molarem Überschuss, bezogen auf die Aldonsäure und/oder das Aldonsäure-Derivat, eingesetzt wird.
25. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 20 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung eingesetzt wird, die eine Alkoholkomponente zur Umsetzung mit der Aldonsäure oder dem Aldonsäurederivat freisetzt.
26. Verfahren gemäß Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass ein Kohlensäurediester eingesetzt wird.
27. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 20 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung bei einer Temperatur im Bereich von 0 bis 40°C erfolgt.
28. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 20 bis 27, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung bei einer geringen Basenaktivität erfolgt.
29. Verfahren zur Herstellung von mit Polysacchariden oder Polysaccharid-Derivaten an freien Aminofunktionen gekoppelten pharmazeutischen Wirkstoffen, dadurch gekennzeichnet, dass mindestens ein Aldonsäure-Ester gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13 mit einem pharmazeutischen Wirkstoff umsetzt, der mindestens eine Aminogruppe aufweist.
30. Verfahren gemäß Anspruch 29, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung in wässrigem Medium erfolgt.
31. Verfahren gemäß Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, dass der pH-Wert des wässrigen Mediums im Bereich von 7 bis 9 liegt.

32. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 29 bis 31, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung bei einer Temperatur im Bereich von 0°C bis 40°C erfolgt.
33. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 29 bis 32, dadurch gekennzeichnet, dass der pharmazeutische Wirkstoff ein Polypeptid oder ein Protein ist.
34. Mit Polysacchariden oder Polysaccharid-Derivaten gekoppelter, pharmazeutischer Wirkstoff, erhältlich durch ein Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 29 bis 33, dadurch gekennzeichnet, dass der pharmazeutische Wirkstoff in wasserfreiem Medium denaturiert und mit Carbodiimiden unerwünschte Nebenreaktionen, wie die inter- und intramolekulare Vernetzung oder die Reaktion mit Phosphatgruppen des pharmazeutischen Wirkstoffs, eingeht.